

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第2597号 氏名 吉田 晶代
論文審査担当者 主査 鈴木 健之
副査 向田 直史
平尾 敦

学位請求論文

題 名 MicroRNA-140 mediates RB tumor suppressor function to control stem cell-like activity through interleukin-6
掲載雑誌名 Oncotarget 第8巻第8号 13872 頁～13885 頁
平成29年1月掲載

多くの癌腫が進展する過程で発現低下あるいは機能的に不活化されているRetinoblastoma (RB) とmicroRNAの関連について調べ、以下の結果を得た。①マウス肉腫細胞においてRBの欠失により腫瘍の未分化性が高まること。②RB欠失によりmiR-140の発現が抑制され、miR-140は腫瘍進展を抑制すること。③腫瘍の幹細胞活性を賦活化するIL-6はmiR-140の標的遺伝子の一つで、即ちmiR-140はIL-6の発現を制御することでRBの腫瘍抑制作用に関与していること。④ヒトの乳癌細胞株でも同様の関連がみられたこと。

①p53欠損マウスに発生した軟部肉腫を摘出しRBを欠失させて培養しスライアを形成させた。RBを欠失したスライアから回収した細胞は、増殖が緩徐で、スライアを再形成する能力が高く、トキソビルゲンへの抵抗性を示し、IL-6などを高発現していた。

②microRNAのアレイデータから、RBが不活化した未分化な状態と強く関連するmicroRNAを抽出した。p53欠損マウス由来肉腫細胞においてRBが欠失するとmiR-140の発現は抑制され、RBの強制発現によりmiR-140の発現も亢進した。また、RB欠失により誘導されるスライア形成能や造腫瘍能は、RB欠失下においてもmiR-140を強制発現すると抑制された。

③RNAシーケンスのデータを用いてmiR-140の標的遺伝子を探索した。IL-6はRB欠失により発現が増加し、且つmiR-140発現増強により発現が抑制された。IL-6におけるmiR-140の結合部位に変異を誘導すると、IL-6の活性抑制は解除された。また、スライア形成はmiR-140により抑制されるが、IL-6添加によりレスキューされた。

④ヒトの乳癌細胞株においてもIL-6発現やスライア形成能はRB欠失により亢進し、RB欠失下でもmiR-140を発現させると抑制された。また、miR-140によるスライア形成抑制は、IL-6添加によりレスキューされた。また、IL-6-3'-UTRに変異を誘導すると、miR-140によるIL-6活性の抑制は解除された。

腫瘍抑制遺伝子の不活化に伴う炎症性サイトカインの活性化は、腫瘍の進展の一つの機序となる。そしてHsa-miR-140はこの関連を妨げるような治療の一具となりうる。本論文ではその可能性が示され、学位に値する論文と評価された。